C.N.R.S.
N° d'enregistrement
A.O. 7536

Article principal recouvrant en partie

la

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES-SCIENCES PHYSIQUES

Présentée

A L'UNIVERSITE DE PARIS VI

par

Georges Roblot

Sujet de la thèse :

SYNTHESE D'UNE PROGESTERONE SUBSTITUEE SUR SES DEUX METHYLES ANGULAIRES

MISE EN EVIDENCE DE NOUVELLES PROPRIETES D'UN PERACIDE ENVERS DES IMINES

soutenue le 26 juin 1972 devant la commission d'examen

MM. RIGAUDY — Président

LEVISALLES, GOUTAREL — Examinateurs

FAVRE — Membre invité

Tetrahedron Letters No. 6, pp 505 - 508, 1972. Pergamon Press. Printed in Great Britain.

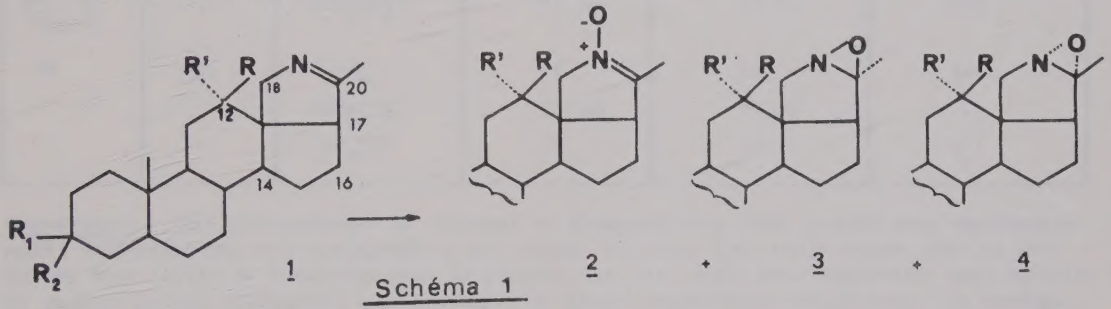
ALCALOIDES STEROIDIQUES CXXXIX [1]
ACTION DE L'ACIDE P-NITROPERBENZOIQUE SUR UNE IMINE DERIVEE DE LA CONANINE. INFLUENCE DE LA PROXIMITE DE FONCTIONS OXYGENEES.

G. Roblot, G. Lukacs et X. Lusinchi
(Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91, Gif-sur-Yvette, France)

(Received in France 20 December 1971; received in UK for publication 6 January 1972)

Au cours d'études sur la synthèse partielle à partir de l'holarrhénine [2] de stéroïdes substitués en 12 et en 18, nous avons constaté que la présence de certaines fonctions en 12 modifiait la réactivité d'une fonction imine 20(N) envers les peracides.

Les produits obtenus par action d'une mole d'acide p-nitroperbenzoïque sur des (5α) conène-20(N) diversement substitués en 12, 1 [3], sont décrits dans le schéma 1 et leurs pourcentages relatifs résumés dans le tableau 1.



1 → 2 + 3 + 4

Schéma 1

Il ressort de ce tableau que l'introduction d'un groupement acétoxy, éthylènedioxy, ou carbonyle en 12 modifie la réactivité de l'imine et qu'il se forme, en plus du seul oxaziranne 20R observé quand il n'y a pas de substitution en 12, une certaine quantité d'oxaziranne 20S et une quantité importante de nitrone. Il est peu probable que cette nitrone provienne d'une isomérisation des oxazirannes dans les conditions de la réaction. Nous reviendrons ultérieurement sur cette question.

Une interprétation de ces faits peut être proposée, s'appuyant sur les résultats établis par HENBEST à propos de l'action des peracides sur la double liaison éthylénique [7]. Cet auteur a montré que l'époxydation par un peracide de la double liaison d'un cyclopentène se fait préférentiellement en trans d'un substituant en 4, cette orientation étant due à un effet stérique et éventuellement à un effet polaire s'opposant à l'entrée de l'oxygène du même côté que le substituant (schéma 2). L'inhibition due à l'effet polaire résulte d'une séparation de charges dans l'état de transition créant un dipôle de même orientation et de même sens que celui du substituant [7].

Cet effet est maximum dans les solvants peu polaires (C_6H_6) et fortement atténué dans les solvants polaires (CH_3CN).

UNIV.
LEIDEN.
BIBL.

TABLEAU 1

Action d'une mole d'acide p-nitroperbenzoïque sur l'imine 1 (0,01 mole/l d'imine)

Produit 1		Solvant	Nitrone, 2 (%)	Oxazirannes	
R, R'	R_1, R_2			total (%)	4/3
H, H		CH_2Cl_2	0	100 (a)	∞
OH, H	"	CH_2Cl_2	0	100 (b)	∞
OAc, H	"	CH_2Cl_2	78 (c)	22 (d)	3/1
		CH_3CN	38	62	-
	"	CH_2Cl_2	81 (e)	19 (f)	3/2
=O	=O	C_6H_6	74	26	4/1
		CH_2Cl_2	54 (g)	46 (h)	-
		CH_3CN	17	83	9/1

Remarques : Les pourcentages de nitrones et d'oxazirannes (20R et 20S) sont déterminés après isolement par chromatographie sur couche épaisse. Les oxazirannes (20R et 20S) ont pu être isolés et identifiés dans la plupart des cas, mais leur séparation plus difficile ne permet qu'une estimation approximative de leurs proportions respectives. La configuration 20R de l'oxaziranne 4 (R=OH, R'=H, R_1,R_2=O-CH_2-CH_2-O-) est établie par la mise en évidence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle et la fonction oxaziranne (voir b et schéma 4). L'acétylation de 4 (R=OH, R'=H, R_1,R_2=O-CH_2-CH_2-O-) conduit à 4 (R=OAc, R'=H, R_1,R_2=-O-CH_2-CH_2-O-) dont la configuration 20R est ainsi établie ; 3 (R=OAc, R'=H, R_1,R_2=-O-CH_2-CH_2-O-) est donc l'oxaziranne 20S. On constate en RMN que le signal correspondant au proton 17α est déplacé vers les champs faibles pour l'oxaziranne 20R. La configuration des autres oxazirannes est établie à partir de ce déplacement. Il est alors vérifié que l'hydrolyse de 4 (R,R'=R_1,R_2=-O-CH_2-CH_2-O) conduit bien à 4 (R,R'=R_1,R_2=O).

a) - produit préparé précédemment (4) ; le rendement quantitatif et la configuration 20R de l'oxaziranne ont été établis avec plus de précision pour un dérivé non substitué en 3 ([5]).

b) - F = 174° d., $[\alpha]_D$ = + 30°, IR dilué (CCl_4) = 3467cm^{-1} (OH lié intramoléculairement)

c) - F = 208°, $[\alpha]_D$ = + 80°, UV : λ_{max} 228nm (ε = 10.600)

d) - isomère 20R : F = 149°, $[\alpha]_D$ = + 35° ; isomère 20S : F = 171°, $[\alpha]_D$ = + 1°

e) - F = 262°, $[\alpha]_D$ = + 103°, UV : λ_{max} 232nm (ε = 10.380)

f) - isomère 20R : F = 228°, $[\alpha]_D$ = + 32° ; isomère 20S : F = 211°, $[\alpha]_D$ = + 32°5

g) - F = 247, $[\alpha]_D$ = + 81°, UV : λ_{max} 236nm (ε = 6.860)

h) - isomère 20R : F = 199°, $[\alpha]_D$ = + 39°5.

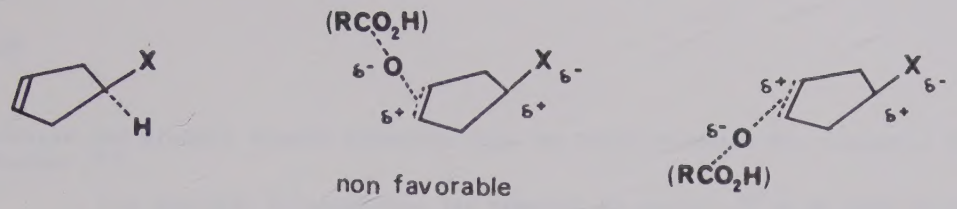


Schéma 2

D'une façon très générale, les imines réagissent avec les peracides par leurs électrons π conduisant à des oxazirannes ([8]). Cependant, une attaque par les électrons p conduisant à une nitrone reste possible. Ceci découle notamment des résultats récents d'oxydation d'oxazolines fortement substituées ([9]). Des résultats également récents, établis par MADAN et CLAPP ([10]) ont apporté, par ailleurs, des arguments en faveur de l'analogie entre le mécanisme de l'époxydation des alcènes et le mécanisme de formation des oxazirannes à partir des imines.

On peut donc considérer pour l'imine 1 trois orientations pour l'attaque du peracide (schéma 3) : deux orientations perpendiculaires au plan de l'imine, l'une par la face α (X), l'autre par la face β (Y), et une orientation dans le plan de l'imine vers les électrons p de l'azote (Z).

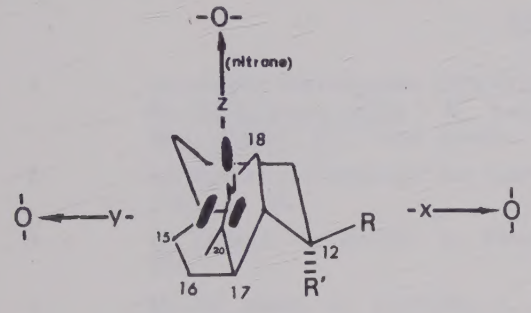
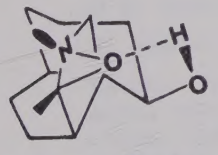


Schéma 3

Pour l'imine 1 (R=R'=H), la direction X (exo) est moins encombrée que la direction Y (endo). On observe donc une réactivité classique (formation d'un oxaziranne) mais très orientée (oxaziranne 20R quantitatif). Avec un substituant en 12β autre que l'hydrogène (1 : R=OAc, R'=H et R_1=R_2=-O-CH_2-CH_2-O- ou =O), la réactivité selon X est diminuée vraisemblablement par une combinaison d'effets stériques et polaires. On observe donc une diminution de la stéréospécificité pour la formation de l'oxaziranne, mais, par ailleurs, la disponibilité des électrons π étant faible sur les deux faces, l'attaque des électons p s'exerçant dans la direction perpendiculaire Z (très dégagée) devient possible et il se forme des quantités appréciables de nitrone. Avec un carbonyle en 12, peu encombrant, un effet polaire sur la réactivité de l'imine est mis en évidence par la variation du rapport entre les oxazirannes 3 et 4 en fonction de la polarité du solvant, en accord avec celle qui est observée pour l'époxydation des cyclopentènes ([7]).



4 R'=H , R=OH

Il ressort également du tableau 1 que la présence d'un hydroxyle en 12β se traduit par la formation du seul oxaziranne 20R (schéma 4). Ce résultat est conforme aux observations relatives à l'époxydation des cyclopentènes et de certains stéroïdes éthyléniques hydroxylés. Celle-ci est, en effet, orientée du côté d'un hydroxyle situé à proximité de la double liaison et cette stéréospécificité résulterait de la formation d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle et le peracide ([7]).

Ces résultats s'interprètent donc de façon satisfaisante à partir d'un mécanisme de formation des oxazirannes analogue au mécanisme de l'époxydation des alcènes et en faveur duquel MADAN et CLAPP ont récemment apporté des arguments. Nos résultats montrent, en outre, que dans certains cas particuliers les vitesses de formation d'un oxaziranne ou d'une nitrone à partir d'une imine peuvent devenir voisines et que les pour-

centages des produits formés dépendent alors de façon complexe des conditions de la réaction (11).

Les analyses élémentaires, les spectres de masse, IR et de RMN de ces produits sont en accord avec les structures proposées. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés dans le chloroforme et les spectres UV dans l'éthanol.

Nos remerciements vont au Professeur M.-M. JANOT et au Docteur R. GOUTAREL pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et à Mademoiselle B. TCHOUBAR pour ses conseils sur l'interprétation des résultats.

Bibliographie

1 Alcaloïdes stéroïdiques CXXXVIII - Composition chimique des fruits et graines de l'Holarrhena mitis - M. Leboeuf, G. P. Wannigama, A. Cavé et R. Goutarel, Ann. pharm. fr., sous presse.

2 Alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées, R. Goutarel, Ed. Hermann Paris, 1964, p. 35.

3 G. Lukacs, G. Roblot, A. Picot et X. Lusinchi, Ann. pharm. Fr., 1970, 28, 363.

4 M.-M. Janot, X. Lusinchi, L. Labler et R. Goutarel, Bull. Soc. chim., 1966, p. 3276.

5 J. P. Jeanniot, X. Lusinchi, P. Milliet et J. Parello, Tetrahedron, 1970, 27, 401.

6 L. S. Kaminski et M. Lamchen, J. chem. Soc., 1967, p. 2128.

7 a) - H. Henbest, Proc. chem. Soc., 1963, p. 159 ;
b) - M. M. Mousseron-Canet et B. Labeew, Bull. Soc. chim., 1968, p. 4171. et références citées.

8 W. D. Emmons, "Heterocyclic Compounds", Ed. Weissberger, 1964, 1, 624.

9 G. R. Hansen et L. Boyd, J. heter. Chem., 1970, 7, 911.

10 V. Madan et L. B. Clapp, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 4902.

11 En fait, les pourcentages de produits obtenus dépendent de plusieurs paramètres. Ainsi, nous avons réussi à obtenir 84% d'oxazirannes (au lieu de 62%) avec l'imine 12β-acétylée, en présence d'un fort excès de peracide (2,5 équivalents) pendant 10 mn, sur une solution de 0,05M d'imine dans l'acétonitrile).